

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>A61K 9/70</b>		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 95/33452</b>  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: <b>14. December 1995 (14.12.95)</b>
(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/EP95/02120</b> (22) Internationales Anmeldedatum: <b>3. Juni 1995 (03.06.95)</b>		(81) Bestimmungsstaaten: CA, JP, SI, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(30) Prioritätsdaten: <b>P 44 19 824.8 7. Juni 1994 (07.06.94) DE</b>		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(71) Anmelder ( <i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i> ): <b>LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH &amp; CO. KG [DE/DE]; Irlicher Strasse 55, D-56567 Neuwied (DE).</b>  (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder ( <i>nur für US</i> ): <b>BECHER, Frank [DE/DE]; Kelterstrasse 84, D-56072 Koblenz (DE).</b>			
(74) Anwalt: <b>FLACCUS, Rolf-Dieter; Sperlingsweg 32, D-50389 Wesseling (DE).</b>			
(54) Title: <b>VOLUME-EXPANDABLE FLAT ARTICLE SUITABLE FOR USE AS AN ACTIVE SUBSTANCE CARRIER, IN PARTICULAR FOR ORAL USE</b>			
(54) Bezeichnung: <b>VOLUMEN-EXPANDIERBARE, ALS WIRKSTOFFTRÄGER, INSbesondere ZUR ORALEN ANWENDUNG GEEIGNETE FLÄCHIGE ANWENDUNGSFORM</b>			
(57) Abstract  The proposed volume-expandable flat article is suitable for use as an active substance carrier, in particular for oral use, and takes the form of a film containing a mixture of fillers and cleaning, treatment or active agents, film-formers and softeners. The article includes a highly absorbent hydrogel former which swells on exposure to water to several times its original volume.			
(57) Zusammenfassung  Eine Volumen-expandierbare flächenförmige, als Wirkstoffträger, insbesondere zur oralen Anwendung geeignete Anwendungsform in Form einer Mischung von Füllstoffen, Reinigungs-, Pflege- oder Wirkstoffen, Filmbildnern und Weichmachern enthaltenden Folie weist Anteile eines hochsaugfähigen Hydrogelbildners auf, der bei Wasserzutritt quillt und ein Mehrfaches seines ursprünglichen Volumens annimmt.			

#### **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

**Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.**

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

**Volumen- xpandierbare, als Wirkstoffträger insbesondere zur oralen Anwendung geeignete flächige Anwendungsform**

#### **B E S C H R E I B U N G**

Die Erfindung betrifft eine volumen-expandierbare, flächenförmige, als Wirkstoffträger insbesondere zur oralen Anwendung geeignete Anwendungsform in Form einer eine Mischung von Füllstoffen, Reinigungs-, Pflege- oder Wirkstoffen, Filmbildnern und Weichmachern enthaltenden Folie.

Bekannt sind flächenförmige Substrate, insbesondere zur oralen Anwendung. Durch derartige Substrate werden eine Reihe von Vorteilen erreicht, insbesondere geringes Gewicht und geringes Volumen, die eine Reihe von Vorteilen im Rahmen einer ökologischen Gesamtbilanz bieten und beispielsweise nur geringe Verpackung und Stapelraum beanspruchen.

Die DE 40 18 247 beschreibt eine folienförmige, einzeln dosierte, in Wasser schnell zerfallende Darreichungsformen von Arzneimitteln, Süßwaren, anderen Lebensmitteln, Kosmetika zur oralen Anwendung oder Zinnahme wobei diese eine Grundmasse auf einem Träger enthält oder trägerfrei aus der Grundmasse besteht. Diese ist nach einem Verfahren mit folgenden Schritten herstellbar:

- a) Filmbildner, Gelbildner, Wirkstoff und Füllstoff werden trocken innig vorgemischt;
- b) die Vormischung wird unter Zusatz von bis zu 30 Gew.-% eines polaren Lösungsmittels unter Rühren in eine streichfähige Konsistenz gebracht und
- c) die so gewonnene Masse wird auf eine Trennfolie in einer Schichtdicke zwischen 0,003 bis 4 mm, vorzugsweise 20 bis 400  $\mu\text{m}$  und besonders bevorzugt 70 bis 150  $\mu\text{m}$  aufgetragen;

- 2 -

d) das polare Lösungsmittel wird entfernt, und zwar bis auf eine zum Fließfähigmachen der Masse erforderlichen Teilmenge.

Bei derartigen folienförmigen Darreichungsformen wird als Nachteil empfunden, daß durch die Kleinheit sowie Leichtigkeit die Handhabung erschwert ist. Wenn sich derartige Nachteile vor der Entnahme aus einer geeigneten Spenderpackung überwinden lassen, so bleibt doch noch das Problem, daß das entnommene Produkt nicht handhabungsgerecht ist. Eine zur Abhilfe mögliche Ausstattung des Produktes mit einer klebrigen Oberfläche ergibt den anderen Nachteil, daß damit die Handhabung vor bzw. bei Entnahme aus einer Packung oder einem Spender erschwert ist. Eine Abhilfe durch geeignete Abdeckfolien ergibt den weiteren Nachteil, daß hierdurch Vorteile bezüglich geringem Gewicht, unproblematischer Entsorgung und Herstellungskosten durch die zusätzlichen Arbeitsschritte kompensiert werden.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, solche schwierig handhabbaren, flächenförmigen und kleinen Substrate bzw. Anwendungsformen zwecks besserer Handhabung unter Vermeidung der vorgenannten Schwierigkeiten und technischen Grenzen zu verbessern.

Die Lösung der Aufgabe gelingt bei einem volumen-expandierbaren, flächenförmigen, als Wirkstoffträger insbesondere zur oralen Anwendung vorgesehenen Anwendungsform der eingangs genannten Art mit der Erfindung dadurch, daß diese Anteile eines hochsaugfähigen Hydrogelbildners aufweist, der bei Wasserzutritt quillt und ein mehrfaches seines ursprüngliches Volumens annimmt.

Mit Vorteil wird hierdurch erreicht, daß das Substrat bzw. die Anwendungsform bei Hinzutreten eines flüssigen Mediums innerhalb kürzester Zeit ihr Volumen wesentlich vergrößert

- 3 -

und dabei auch eine gewisse Klebrigkeit erreicht. In diesem Zusammenhang wird auch die Tatsache genutzt, daß in einem breiten Anwendungsfeld für diese Substrate die Berührung mit Feuchtigkeit bei der Anwendung erwünscht und erforderlich ist. Dabei wird erfindungsgemäß die Volumenvergrößerung durch den Einsatz geeigneter Quellstoffe erreicht, wie sie beispielsweise in Hygieneprodukten wie Windeln, Einlagen, bei der Monatshygiene etc. als sogenannte Absorbent Polymere bekannt sind. Darunter werden quellfähige Substanzen verstanden, die wässrige Flüssigkeiten aufnehmen und sich spontan mit diesen zu einem relativ stabilen Gel verbinden. Sie sind in der Lage, ein Vielfaches ihres Gewichtes an wässrigen Flüssigkeiten zu absorbieren und dauerhaft festzuhalten. Das so entstandene Gel weist kettenförmige Moleküle auf, die zu einem dreidimensionalen Netzwerk verknüpft und in ein flüssiges Medium eingebettet sind.

Eine Ausgestaltung sieht vor, daß die Folie mit hochsaugfähigem Hydrogelbildner beschichtet ist.

Der hochsaugfähige Hydrogelbildner kann aber auch als Suspensionsbestandteil in die Folie eingebracht sein.

Der hochsaugfähige Hydrogelbildner ist ein Polymer und enthält vorzugsweise schwervernetzte Carboxyvinylcopolymere und/oder quervernetzte Polyvinylpyrrolidone.

Weiterhin kann ein zusätzlicher Effekt noch dadurch erreicht werden, daß das Polymer bei Zutritt von Wasser aufschäumende Stoffe enthält. Solche Stoffe können Natriumbicarbonat und Zitronen- oder Ascorbinsäure oder andere physiologisch unbedenkliche Säure sein. Bei Verwendung dieser Schäume kann das Entstehen der Volumenvergrößerung gesteuert auch dazu beitragen, den fallweise erwünschten raschen Zerfall des flächenförmigen Systems noch weiter zu beschleunigen.

Dieser Effekt läßt sich insbesondere positiv bei einer Zubereitung zum Zahneputzen, einer "Zahnpflegeblette" inset-

- 4 -

zen. Bei dieser ist eine Volumenvergrößerung und Klebrigkeit nach der Entnahme besonders erwünscht. Dadurch kann die Zubereitung ähnlich einer Zahnpasta auf die Zahnbürste aufgebracht werden. Die Gefahr des Heruntergleitens wird dabei entscheidend verringert.

Weiterhin kann eine Variante vom Fachmann für solche Anwendungsformen vorgesehen sein, die geschluckt werden. Hier kann die äußere Schicht eines Hydrogels so beschaffen sein, daß sie problemlos aufgrund des Einsatzes von wasseraufnehmenden Quellstoffen die Speiseröhre passiert, um in einem späteren Stadium schnell zu zerfallen.

#### Beispiel für ein erfindungsgemäßes flächenförmiges System

24 g einer 17%igen (g/g) Lösung von Polyvinylpyrrolidon (z.B. Kollidon® 90) in Ethanol werden mit 5 g eines quervernetzten Carboxyvinylcopolymers (Aquakeep® 10 SH) zu einer viskosen Suspension luftblasenfrei gerührt. Die Masse wird mit Hilfe eines Filmziehrahmens in einer Spaltbreite von 500 µm auf siliconisiertem Papier ausgestrichen. Es wird anschließend 5 Minuten bei 70 °C getrocknet. Der entstehende Film wird vom Trennpapier abgezogen und weist gegenüber dem Vergleichsbeispiel größeres Volumen und verbesserte Formstabilität auf bei unwesentlich verlängerter Zerfallszeit.

#### Vergleichsbeispiel

30 g einer 17%igen (g/g) Lösung von Polyvinylpyrrolidon (z.B. Kollidon® 90) in Ethanol werden mit Hilfe eines Filmziehrahmens in einer Spaltbreite von 500 µm auf siliconisiertem Papier ausgestrichen. Es wird anschließend 5 Minu-

- 5 -

ten bei 70 °C getrocknet. Der entstehende Film wird vom Trennpapier abgezogen.

#### Weitere Substanzen

- Füllstoffe: z.B. Calciumsulfat, -carbonat, -phosphat, Silicagel
- Wirkstoffe: Natriumfluorid, Natriummonofluorophosphat
- Schaumbildner: Natriumdodecysulfonat, Neutraltenside
- Filmbildner: Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon
- Aromen
- Weichmacher: Polyethylenglycole, Glycerin
- Süßstoffe: Saccharose, Cyclamate, Saccharin.

## A N S P R Ü C H E

1. Volumen-expandierbare flächenförmige, als Wirkstoffträger insbesondere zur oralen Anwendung geeignete Anwendungsform in Form einer Mischung von Füllstoffen, Reinigungs-, Pflege- oder Wirkstoffen, Filmbildnern und Weichmachern enthaltenden Folie, dadurch gekennzeichnet, daß diese Anteile eines hochsaugfähigen Hydrogelbildners aufweist, der bei Wasserzutritt quillt und eine Mehrfaches seines ursprünglichen Volumens annimmt.
2. Anwendungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Folie mit hochsaugfähigem Hydrogelbildner beschichtet ist.
3. Anwendungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der hochsaugfähige Hydrogelbildner als Suspensionsbestandteil in die Folie eingebbracht ist.
4. Anwendungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der hochsaugfähige Hydrogelbildner ein Polymer ist.
5. Anwendungsform nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Hydrogelbildner quervernetzte Carboxyvinylcopolymeren und/oder quervernetzte Polyvinylpyrrolidone enthält.
6. Anwendungsform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-5, dadurch gekennzeichnet, daß das Polymer bei Zutritt von Wasser aufschäumende Stoffe enthält.
7. Anwendungsform nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die aufschäumenden Stoffe Natriumbicarbonat mit Zitronen- oder Ascorbinsäure oder andere physiologisch unbedenkliche Säuren enthalten.

- 7 -

8. Anwendungsform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-7, dadurch gekennzeichnet, daß das Polymer oral verträgliche Kleber wie Stärkekleber enthält.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No  
PCT/EP 95/02120A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 A61K9/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR,A,2 571 253 (NIPPON KAYAKU KABUSHIKI KAISHA, TEIKOKU SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) 11 April 1986 see claim 1 see example 4 ----	1-4
X	EP,A,0 460 588 (LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME) 11 December 1991 cited in the application see claims 1,4,6 see column 5, line 6 - line 19 see page 7; example 2 -----	1-4

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- 'E' earlier document but published on or after the international filing date
- 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

'&' document member of the same patent family

1

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

29 September 1995

10.10.95

## Name and mailing address of the ISA

Authorized officer

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Ventura Amat, A

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

Int. Application No
PCT/EP 95/02120

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
FR-A-2571253	11-04-86	JP-C-	1811719	27-12-93
		JP-B-	5022685	30-03-93
		JP-A-	61085315	30-04-86
		CA-A-	1263312	28-11-89
		DE-A-	3534981	10-04-86
		GB-A, B	2166348	08-05-86
		NL-A-	8502697	01-05-86
		SE-B-	462580	23-07-90
		SE-A-	8504580	05-04-86
		US-A-	4777046	11-10-88
<hr/>				
EP-A-0460588	11-12-91	DE-A-	4018247	12-12-91
		AT-T-	127016	15-09-95
		CA-A-	2044043	08-12-91
		JP-A-	7100186	18-04-95
<hr/>				

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intell. nationales Aktenzeichen  
PCT/EP 95/02120

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 A61K9/70

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK.

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Rechercherter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	FR,A,2 571 253 (NIPPON KAYAKU KABUSHIKI KAISHA, TEIKOKU SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) 11. April 1986 siehe Anspruch 1 siehe Beispiel 4 ----	1-4
X	EP,A,0 460 588 (LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME) 11. Dezember 1991 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche 1,4,6 siehe Spalte 5, Zeile 6 - Zeile 19 siehe Seite 7; Beispiel 2 -----	1-4

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siche Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :  
 'A' Veröffentlichung, die dem allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist.  
 'B' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist.  
 'L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchebericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt).  
 'O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht.  
 'P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist.

'T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist.  
 'X' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden.  
 'Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist.  
 '&' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist.

1

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

29. September 1995

10.10.95

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Ventura Amat, A

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
<b>PCT/EP 95/02120</b>

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
FR-A-2571253	11-04-86	JP-C- JP-B- JP-A- CA-A- DE-A- GB-A, B NL-A- SE-B- SE-A- US-A-	1811719 5022685 61085315 1263312 3534981 2166348 8502697 462580 8504580 4777046	27-12-93 30-03-93 30-04-86 28-11-89 10-04-86 08-05-86 01-05-86 23-07-90 05-04-86 11-10-88
EP-A-0460588	11-12-91	DE-A- AT-T- CA-A- JP-A-	4018247 127016 2044043 7100186	12-12-91 15-09-95 08-12-91 18-04-95